Lane Medical Library

Über die

Convallaria majalis.

INAUGURAL-DISSERTATION,

WELCHE

ZUR ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN UND CHIRURGIE

MIT ZUSTIMMUNG

DER MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

am 23. Juli 1885

NEBST DEN ANGEFÜGTEN THESEN

ÖFFENTLICH VERTEIDIGEN WIRD

DER VERFASSER

Paul Alfred Friedlaender

practischer Arzt.

OPPONENTEN:

Herr Dr. med. H. Ruhemann, prakt. Arzt.
- P. Menthe, prakt. Arzt.
- W. Seeligsohn, Cand. med.

BERLIN.

Buchdruckerei von Gustav Schade (Otto Francke).

Linienstr. 158.

Seinem Vater

in Liebe und Dankbarkeit

gewidmet

vom

Verfasser.

Die Präparate der Digitalis sind bei Herzerkrankungen, besonders bei Mitral- und Tricuspidalinsufficienz, bei Compensationsstörungen, bei Herzklopfen, bei Herzschwäche, ferner als Diureticum bei Hydrops infolge von Herzerkrankung bis heute das wichtigste Mittel. Aber die Digitalis besitzt cumulative Wirkung: bei wiederholter Darreichung kleinerer Dosen kommt es zu Intoxicationserscheinungen, welche als Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerz, Präcordialangst, Schwindel, Hallucinationen sich äussern; der anfänglich verlangsamte Puls wird später sehr frequent, klein und unregelmässig. Um diese unangenehmen Nebenerscheinungen zu vermeiden, wird seit langer Zeit nach einem Mittel gesucht, welches im stande ist, die Digitalis hinsichtlich ihrer therapeutischen Wirkung zu ersetzen, ohne ebenfalls cumulative Wirkung zu zeigen.

Als solche Mittel sind die Scilla, das Helleborein, die Adonis vernalis, das Coffeïn, die Convallaria majalis versucht worden.

Die physiologischen Experimente an Tieren und die Beobachtungen an Menschen, welche mit diesen Substanzen von zuverlässigen Forschern angestellt worden sind, haben einander vielfach widersprechende

Resultate geliefert. Um die Gründe dieser differierenden Beobachtungen zu erforschen, sind im hiesigen pharmakologischen Institute mehrere dieser Präparate von Neuem untersucht worden. So hat Verfasser dieser Arbeit über die Convallaria majalis Ermittelungen angestellt und will die Resultate seiner Untersuchungen in dieser Schrift niederlegen.

Geschichtliches.*)

Die Convallaria majalis wird in Russland als Volksmittel gegen Wassersucht seit langer Zeit benutzt.

Wenn wir von den Arbeiten absehen, in welchen der Pflanze emeto-cathartische Wirkung zugeschrieben wird, Arbeiten, die zum grossen Teil schon im vorigen Jahrhundert erschienen sind, so war der Erste, welcher durch physiologische Experimente die Wirkung der Convallaria auf das Herz fand, Marmé. Marmé arbeitete mit Convallamarin und Convallarin. Diese beiden Glykoside hatte Walz schon neun Jahre vorher aus der Convallaria dargestellt: Convallamarin, eine amorphe in Wasser und Alkohol leicht lösliche, in Äther und Chloroform unlösliche Substanz, welche sich beim Kochen mit verdünnter Schwefelsäure in Convallamaretin und Zucker spaltet; Convallarin eine krystallisierbare in Wasser unlösliche, in Alkohol leicht lösliche Substanz.

---

*) Die geschichtliche Zusammenstellung ist mit Benutzung eines Vortrages, den Herr Dr. Langgaard am 3. Februar 1885 in der Gesellschaft für Heilkunde gehalten hat, gemacht worden.

Marmé fand Folgendes: Kleine Gaben (Kaninchen 0,002—0,003, Katzen 0,003—0,006, Hunde 0,007 bis 0,01) erzeugen Pulsverlangsamung. Bei grossen Dosen erfolgt Pulsbeschleunigung, Unregelmässigkeit des Pulses, Tod unter klonischen Krämpfen durch Herzlähmung. Das Herz ist durch keinen Reiz zur Contraction zu bringen. Der Vagus ist für die Pulsverlangsamung unbeteiligt. — Hinsichtlich des Blutdrucks unterschied er zwei Stadien: Im ersten Stadium sinkt neben Pulsverlangsamung der Blutdruck nicht, die Respiration ist beschleunigt oder unverändert. Im zweiten Stadium Pulsbeschleunigung, Blutdrucksteigerung, die Respiration ist verlangsamt. Diuretische Wirkung besitzt die Convallaria nicht.

Die nächsten Untersuchungen wurden erst im Jahre 1880 von Troitzky und Bojojawlensky angestellt, die mit einem Extract arbeiteten. Sie fanden bei Warmblütern im ersten Stadium Pulsverlangsamung mit Blutdrucksteigerung, im zweiten Stadium Pulsbeschleunigung und gleichfalls Blutdrucksteigerung. Bei sechs Kranken mit Klappenfehlern, denen ein Infus (3,0—7,0 : 120,0) gegeben war, wurde der Puls langsamer, voller und regelmässiger. Noch in demselben Jahre wurde das Mittel auf der Leyden'schen Klinik versucht, aber bald als unwirksam verworfen. Zwei Jahre darauf, legte Sée der Academie der Wissenschaften eine Arbeit über den Gegenstand vor, die er nachher mit Bochefontaine im Bulletin de thérapeutique veröffentlichte. Die von ihm angestellten Experimente an Fröschen ergaben schnell Herzstill-

stand in Systole. Bei Warmblütern trat Pulsverlangsamung, Erhöhung des Blutdrucks ein, die Respiration wurde tiefer und langsamer. Bei grösseren Dosen erfolgte Pulsbeschleunigung und gleichfalls Blutdrucksteigerung. Waren die Dosen noch grösser, so wurde die Herzthätigkeit schwächer, der Blutdruck sank und der Tod erfolgte unter Convulsionen durch Herzlähmung. Seine Versuche an Kranken führten ihn zu folgenden Schlüssen: Convallaria ist eines der wichtigsten Herzmittel. In der Form des wässrigen Extracts der ganzen Pflanze zu 1,0—1,5 pro die gegeben, erzeugt es Pulsverlangsamung, macht den Puls regelmässig, steigert die Herzenergie und hebt den Blutdruck. Die wichtigste und am meisten in die Augen springende Wirkung ist die Anregung der Diurese. Als Indicationen für die Anwendung der Convallaria bezeichnet Sée: „a) Palpitationen infolge eines Erschöpfungszustandes des Vagus. b) Einfache Arythmie mit oder ohne Hypertrophie oder Klappenfehler. c) Mitralstenose besonders mangelnde Compensation des linken Vorhofs und rechten Ventrikels. d) Mitralinsufficienz mit Stasen in den Lungen und davon abhängiger Dyspnoe. e) Aorteninsufficienz. f) Herzdilatation mit oder ohne Hypertrophie oder heftiger Degeneration. g) Alle Herzaffektionen mit Hydrops und Ödemen. Contraindicationen giebt es nicht. Verdauungsstörungen, Erscheinungen von Seiten des Nervensystems, cumulative Wirkungen fehlen. Aus diesen Gründen ist die Convallaria der Digitalis vorzuziehen. In Beseitigung des Hydrops infolge von Herzerkrankungen

übertrifft die Convallaria alle Mittel. Das geeignetste Präparat ist das Extrakt aus der ganzen Pflanze; das aus den Blüten ist gleichwertig; das aus den Blättern ist halb so schwach."

Diesem für das Mittel äusserst günstigen Urteil reihen sich folgende Beobachtungen an, die wenn auch nicht alles bestätigen, doch die Substanz als wertvolles Mittel bezeichnen. So sagt Maragliano (Genua) im Centr. der med. Wissenschaften darüber: a) der arterielle Druck sinkt nie, steigt oft bedeutend. b) Die Pulscurve erleidet in dem aufsteigenden Schenkel nie eine Depression. c) Puls und Respirationsfrequenz nehmen meist ab. d) Die Diurese ist bei Kranken oft vermehrt. e) Intoleranzerscheinungen fehlen ausser Diarrhoe. f) Convallamarin ist wirksamer als Convallarin oder Extractum Convallariae.

Von 13 Herzkranken war es bei 9 von Erfolg, bei den andern 4 versagte auch Digitalis.

Bei mehreren Fällen von Pleuritis sero-fibrinosa exsudativa wurde die Diurese nicht beeinflusst, das Exsudat nahm nicht ab.

Gleichfalls günstige Beobachtungen liegen vor von Coze und Simon: Sie geben der Convallaria den Vorzug vor Digitalis. Die Digitaliswirkung weist ein kurzes Stadium der Irregularität auf, in welchem auch die Pulswelle absinkt; dieses Stadium kommt der Convallaria nicht zu.

In Amerika machte Hurd die Ärzte auf die vorzüglichen Eigenschaften der Convallaria majalis

aufmerksam. Taylor erhielt äusserst günstige Resultate bei Herzkranken. Ferner sahen Robinson, Polk und Smith überraschende Erfolge bei Anwendung des Mittels. Letzterer empfiehlt es bei Ileotyphus mit Herzschwäche und hoher Pulsfrequenz, wo durch Convallaria Pulsverlangsamung und Hebung der Herzaktion erfolgte; sodann bei Peritonitis und bedrohlicher Herzschwäche, wo es die Herzthätigkeit hob. Pel beobachtete in einzelnen Fällen von Compensationsstörungen eine das Herz stimulierende und diuretische Wirkung, jedoch schwächer als bei Digitalis. Als Tonicum des Herzmuskels und Diureticum sei es unwirksam bei Schwächezuständen des linken Ventrikels. Schädliche Nebenwirkung wurde von ihm nicht beobachtet.

Ferner hat unter Sée's Leitung Filhoud-Lavergne Versuche mit wässrigen und wässrig-alkoholischen Macerationen an Tieren und Beobachtungen an Menschen angestellt. Er kommt zu folgenden Schlüssen: 1) Das Mittel vermehrt zuerst die Zahl der Respirationen, vermindert sie dann. Wenn das Tier diese Verminderung überlebt, so dauert sie mehrere Tage. 2) Es erhöht zuerst die Pulsfrequenz; nach Verlauf einer unbestimmten Zeit setzt es dieselbe herab. Mit der Vermehrung geht ein erhöhter Blutdruck einher. In der zweiten Periode wird das Herz unregelmässig, der Puls aussetzend. In der dritten wird der Puls so schnell, dass man ihn nicht zählen kann, der Blutdruck steigt noch, fällt dann aber plötzlich auf Null. Das Herz bleibt immer in Systole beim Frosche stehen.

Es ruft beim Meerschweinchen und beim Hunde Übelkeit und Erbrechen hervor und vermehrt die Urin- und Speichelsecretion. Das Nervensystem wird nicht alteriert. — Die therapeutischen Wirkungen sind: 1) Eine prompte und reichliche Diurese. 2) Regelung der Pulsationen. 3) Verlangsamung der Pulsfrequenz, wenn dieselbe vorher die Norm überstieg. 4) Vermehrung der Contractionskraft des Herzens und des intravasculären Blutdrucks. 5) Verschwinden der Herzpalpitationen. 6) Die Convallaria besitzt nicht cumulative Wirkung wie die Digitalis.

Diesen im allgemeinen günstigen Urteilen stehen andre weniger günstige gegenüber. Hershell beobachtete bei einem Mann mittleren Alters mit unregelmässigem Pulse ohne nachweisbare anatomische Veränderungen am Herzen nach Eingabe von 3 mal tägl. 5 Tropfen Tinct. Convall. Folgendes: Fast unmittelbar nach jeder Dosis wurde der Puls an der Radialis fast unfühlbar. Es trat ein Gefühl von Druck über dem Sternum, Übelkeit, Schwindel, Flatulenz, hochgradiges Schwächegefühl ein; die Füsse wurden kalt. Diese Symptome dauerten jedesmal zwei Stunden. Die kurz nach der Einnahme genommene sphygmographische Curve liess eine Pulsverlangsamung, keine Zunahme der Höhe der Welle erkennen. Letztere kam erst wieder neben der Pulsverlangsamung zur Geltung, als Patient wieder unter der Einwirkung der Digitalis stand.

Stiller spricht in der Wiener medizin. Wochenschrift der Convallaria jede günstige Wirkung ab. Auf der Leyden'schen Klinik wurden von Hiller Ver-

suche mit einem Extrakt und einem Infus gemacht ohne bemerkenswerte Resultate. Auf der Berliner Poliklinik wurde mit dem Gehe'schen Präparat zuweilen ein Erfolg gesehen. Mit einem Präparat von Trommsdorf aus Erfurt experimentierte Leubuscher. Er erhielt nach grösseren Dosen nur Verlangsamung der Herzthätigkeit, welche bei letalen Dosen direkt in Herzstillstand übergeht und zwar bleibt das Herz in einem mittleren Contractionszustand stehen; der Blutdruck sank stetig ohne nochmaliges Ansteigen vor dem Tode. — Bei Fröschen, bei denen die Verlangsamung weniger ausgesprochen ist, treten ohne vorherige Irregularität plötzlich wurmförmige unregelmässige Herzbewegungen auf. Bis zum Eintritt der Letzteren gelingt es durch Sinusreizung diastolischen Herzstillstand hervorzurufen, nach dem Auftreten der peristaltischen Contractionen nicht mehr. Der schliesslich systolisch contrahirte Ventrikel reagirt auf keinen Reiz mehr. Atropin ist auf die Convallamarinwirkung ohne Einfluss. Convallamarin hebt den durch Atropin bewirkten Herzstillstand auf. Die Erregbarkeit der Vagi ist zuerst gesteigert, dann aufgehoben. Die Atmung wird nicht bestimmt beeinflusst, die Reflexerregbarkeit des Rückenmarks auch nicht wesentlich alteriert.

Beim Menschen blieb nach Dosen bis 0,01 g subcutan injiciert die Beschaffenheit des Pulses unverändert. Nach 0,01—0,02 trat geringe Abnahme der Pulsfrequenz und des Blutdrucks ein. — Die therapeutischen Erfahrungen, die er machte, sind sehr ungünstig. Entweder es versagte oder der vorher noch regelmässige Puls wurde

irregulär. Innerlich gab Leubuscher bis 0,06 g ein- bis zweistündlich.

Gegenüber diesen ungünstigen Beobachtungen hält Sée in der Semaine médicale seine Behauptungen aufrecht: Leyden und Hiller hätten keinen Erfolg gehabt, weil sie ein Infus benutzt hätten, das nicht wirkt; Leubuscher hätte zu kleine Dosen (innerlich 0,001) gegeben. Letztere Annahme Sée's ist falsch, wie aus Obigem hervorgeht. Sée selbst giebt jetzt Convallamarin, da das Extrakt unangenehme Nebenerscheinungen, wie Erbrechen und Durchfall hervorrief, und zwar 0,05—0,1 cg, bei Kindern 0,02—0,04 cg.

Im vorigen Jahre hat Falkenheim auf der Königsberger Klinik Versuche angestellt. Er kommt zu der Ansicht, dass die in Deutschland gemachten ungünstigen Erfahrungen z. T. auf Benutzung einer schlechten Drogue zurückzuführen sind. Ein aus russischen Blüten bereitetes Infus wirkte bedeutend energischer auf Frösche als ein gleich starkes aus deutschen Blüten. Die russ. Drogue bestand nur aus Blüten, die deutsche dagegen aus Blüten und den kleinen Blütenstielen, welche letztere fast $^2/_3$ des Gesamtgewichtes ausmachten. Ein nach Beseitigung dieser Stiele aus deutschen Blüten bereitetes Infus erwies sich als gleichwertig einem aus der russischen Drogue dargestellten.

Auf der Klinik kam ein Infus aus deutschen von den Stielen befreiten Blüten 10,0 : 200,0 2 stdl. 1 Esslöffel im ganzen bei 8 Fällen zur Verwendung. Im allgemeinen wurde die Herzthätigkeit und Diurese günstig beeinflusst, jedoch scheint der gewünschte

Effekt nicht mit derselben Sicherheit erzielt zu werden, wie bei Digitalis. Gröbere Digestionsstörungen, sowie cumulative Wirkung wurden nicht beobachtet. Gelegentlich auftretende Diarrhöen konnten durch Zusatz von Mucilago Gumm. arab. 20,0 verhindert werden. In einem Fall von Insuff. valv. mitr. et sten. ost. ven. sin. wurde bereits nach Verabreichung von 2 Esslöffeln die Diurese bedeutend gesteigert, so dass in manchen Fällen eine besondere Empfänglichkeit für das Mittel zu bestehen scheint.

H. G. Beyer urteilt nach Versuchen am Schildkrötenherz folgendermassen: Convallamarin steigert die Pulsfrequenz und in geringem Grade die Arbeitsleistung. Das Herz steht nach mittleren oder öfter wiederholten kleinen Dosen in Systole. Grosse Dosen führen sofort Herzstillstand herbei, wahrscheinlich durch direkte Wirkung auf den Herzmuskel selbst. Convallamarin hat ausgesprochen cumulative Wirkung. Es wirkt langsamer, wie Digitalis aber die Wirkung hält länger an. Es ist unter Umständen ein brauchbares Mittel in der Behandlung der Herzkrankheiten, aber es ist contraindiciert bei vorgeschrittenen Fällen, bei Degeneration des Herzmuskels. Wegen der cumulativen Wirkung sollten nie mehr als zwei Dosen pro die gegeben werden.

Langlebert hat Untersuchungen über die Quantität der wirksamen Bestandteile in den verschiedenen Teilen der Pflanze angestellt. Es zeigte sich, dass die Wurzeln und Blätter verhältnismässig arm an Convallamarin, reich an Convallarin sind, dass Blüten

und Stengel am reichsten an Convallamarin sind. Ein aus Blüten und Stengeln bereitetes Extrakt wirkt nach ihm vorwiegend auf das Herz und zeigt keine emetocathartischen Eigenschaften, während Extrakte, die nur aus Wurzeln oder aus Blättern bereitet sind, sehr leicht Erbrechen und Durchfall hervorrufen. Er empfiehlt ein wässriges Extrakt aus Blüten und Stengeln unter Zusatz von $^1/_3$ an Wurzeln und Blättern.

Nach Tanret ist der Inhalt aus Convallamarin verschieden zu den Jahreszeiten; er erhielt 2 g pro kg der frischen im August blühenden Pflanze. Ausserdem entsteht ein Verlust beim Eindampfen. Wesentlich wäre bei Anwendung ein gutes Convallamarin.

Meine eigenen Versuche

wurden angestellt mit folgenden Präparaten:

1. Extract. Convallariae aus der Kronenapotheke, Berlin, von Friedländer bezogen, angeblich aus italienischen Blüten bereitet.
2. Convallamarin von Trommsdorf, Erfurt.
3. Convallamarin von Merck, Darmstadt.
4. Convallamarin von Gehe u. Co., Dresden.
5. Extr. herb. Convallar. fluid. von Parke, Davis, Detroit.

I. Extractum Convallariae.

Die mit diesem Präparat angestellten Versuche sind folgendermaassen verlaufen: Bei Fröschen trat nach einer Injektion von 0,02 g nach fünf Minuten Pulsverlangsamung, nach abermals fünf Minuten Herzstillstand

in Systole ein. Bei 0,01 ging nach fünf Minuten die Pulsfrequenz von 42 auf 20*) zurück, es bestand dann längere Zeit Neigung zur Contraction, ohne dass es zu einer wirklichen Contraction kam. — Bei 0,005 wurden zunächst die Contractionen energischer, dann nach zehn Minuten trat Pulsverlangsamung ein, schliesslich kam es zum dauernden Zustand der Contraction des Ventrikels, während die Atrien noch pulsierten. Nach einiger Zeit gerieten abgeschnürte Partien des Ventrikels wieder in den Zustand der Diastole. — Bei anderen Versuchen wurde, nachdem der Ventrikel durch das Gift in den Contractionszustand gebracht worden war, Atropin (0,001) gegeben, ohne dass dadurch ein Aufhören der Systole erreicht wurde. Ein Versuch, bei dem zuerst Atropin, dann nach fünf Minuten Extr. Convall. gegeben wurde, verlief in derselben Weise, wie die früheren. Schliesslich wurde festgestellt, dass weder die Körpermuskulatur noch die motorischen Nerven ihre elektrische Erregbarkeit nach diesem Mittel eingebüsst hatten. Hieraus ergiebt sich, dass für Frösche 1 cg tötlich ist, dass 0,5 cg zwar nicht tötlich, aber stark wirksam sind, dass ferner das Präparat die Pulsfrequenz herabsetzt, dass der durch Extr. Convallariae erzeugte systolische Zustand des Herzens durch Atropin nicht aufgehoben wird und dass das Präparat für den Herzmuskel selber ein intensives Gift ist.

Bei Kaninchen wurde als tötliche Dosis 0,03 g

---

*) Die Pulsfrequenz ist bei allen Versuchen auf $^1/_2$ Minute berechnet.

festgestellt. Die weiteren Herzwirkungen wurden durch folgende Versuche ermittelt: Bei zwei Tieren wurden Injektionen von 0,075 pro 1 kg Tier gemacht. Die Pulsfrequenz stieg bei dem einen von 96 auf 150, bei dem andern von 120 auf 150 innerhalb vierzig Minuten. In den folgenden Minuten wurde die Herzenergie immer schwächer, die Herztöne schwerer hörbar, schliesslich trat Herzstillstand und unter Convulsionen der Tod ein. Die Respiration war bis zum Herzstillstand ruhig und gleichmässig gewesen und überdauerte die Herzthätigkeit. Eine Erregbarkeit der motorischen Nerven mittelst des elektrischen Stromes war jetzt nicht mehr vorhanden, während die Muskulatur reagierte. Die sofort vorgenommene Sektion zeigte einen mässig contrahierten linken, einen schlaffen, mit Blut gefüllten rechten Ventrikel. — Einem andern Tier wurde 0,03 pro 1 kg Tier injiziert. Hierdurch ging der Puls innerhalb 45 Minuten von 125 auf 90 herunter, die Atmung wurde dyspnoisch. In der nächsten halben Stunde hob sich der Puls wieder auf die vorige Höhe, die Atmung wurde wieder ruhig. Nachdem das Tier losgebunden war, vermochte es sich kaum fortzubewegen. Nach wenigen Minuten ging es unter den vorher geschilderten Symptomen zu Grunde. — Ein anderer Versuch mit einer Gabe von 0,02 ergab eine Verlangsamung von 125 auf 107 innerhalb einer Stunde; die Pulsation wurde dann unregelmässig. Nach Verlauf einer weiteren Stunde wurde die alte Pulshöhe erreicht, das Tier dann losgebunden, es erholte sich bald und blieb am Leben. Ein Kontrolversuch ergab das nämliche Resultat.

Diese Versuche stimmen mit den Ergebnissen Marmés überein: grosse Dosen verursachen Pulsbeschleunigung, kleine Pulsverlangsamung.

Um nun festzustellen, welcher von den die Herzfrequenz regulierenden Apparaten beteiligt wäre, wurden folgende Versuche angestellt. Es wurden bei mehreren Tieren beide Vagi durchschnitten, dann 0,03 pro 1 kg injiziert. Es erfolgte nun überhaupt keine Verlangsamung. Nach etwa einer Stunde wurde die Pulsation unregelmässig, der Puls aussetzend, Herzjagen wechselte mit Herzstillstand ab, schliesslich trat der Tod unter den geschilderten Symptomen ein. Die elektrische Reizung beantwortete der Herzmuskel mit leichten Zuckungen, nicht mit einer ausgesprochenen Contraction. — Es wurden ferner Versuche in der Weise angestellt, dass nach Freilegung der Vagi 0,03 pro 1 kg injiziert wurde. Nachdem die Herzfrequenz beträchtlich herabgemindert war, wurden die Vagi durchschnitten. Sofort hob sich der Puls über die ursprüngliche Höhe und nach etwa einer halben Stunde trat der Tod ein.

Aus diesen Versuchen ist der Schluss zu ziehen, dass das Extractum Convallariae reizend auf das Vaguscentrum einwirkt, die übrigen nervösen Apparate unbeteiligt lässt, den Herzmuskel selber direct afficiert. Freilich verlief ein Versuch, bei dem Atropin zuerst, dann Extractum Convallariae gegeben war, in der Weise, dass doch eine Verlangsamung eintrat. Wir kommen darauf noch später zurück.

2. Convallamarin v. Trommsdorf.

An Fröschen stellte sich bei Injektion von 0,005 g nach sieben Minuten eine beträchtliche Verlangsamung ein, bald darauf blieb der Ventrikel in Systole stehen, während die Atrien noch pulsierten. Der Frosch reagierte auf mechanischen Reiz. Gleiche Resultate ergaben Injektionen von 0,001 g. Bei einer Gabe von 0,0005 g ging die Frequenz innerhalb zwei Stunden von 30 auf 13; der Ventrikel contrahierte sich immer energischer, dilatierte immer schwächer. Nach zwei Stunden trat wieder stärkere Rötung und Füllung des Ventrikels ein, das Tier lebte noch am folgenden Tage. Bei einer Dosis von 0,00025 g wurde ein Herabgehen der Herzfrequenz nicht mehr bemerkt, nur die Herzspitze blieb eine Zeit lang contrahiert, das Tier lebte am folgenden Tage.

Für Kaninchen beträgt die tötliche Dosis etwa 0,004 g. Nach einer Injektion von 0,003 sank die Pulsfrequenz innerhalb einer Stunde um 25 Schläge, erhielt sich auf diesem Niveau längere Zeit. Eines dieser Tiere, dessen Frequenz durch 0,003 g von 145 auf 125 herabgesetzt war, wurde nun losgebunden. Es konnte anfangs sich nicht fortbewegen, erholte sich aber bald. Am folgenden Tage betrug die Pulsfrequenz 127. Nun wurde demselben Tier 0,005 injiziert. Die Frequenz sank jetzt innerhalb einer Stunde auf 95, zeitweilig wurde die Pulsation unregelmässig. Nach zwei Stunden wurde das Tier befreit, es war erheblich matter als den Tag vorher und starb nach etwa

fünf Stunden. Die Sektion ergab einen stark kontrahierten linken Ventrikel. Auffällig war der Umstand, dass die ursprünglich herabgesetzte Pulsfrequenz einen Tag angehalten hatte und durch neue Dosen weitere Herabsetzung erreicht worden war.

Die folgenden Versuche zielten darauf, festzustellen, ob, wie bei dem Extractum Convallariae, das Vaguscentrum gereizt wird. Es wurde zu diesem Zwecke 0,005 g einem Tier nach Freilegung der Vagi gegeben. Die Frequenz sank von 123 auf 100 innerhalb 40 Minuten. Dann wurden die Vagi durchschnitten; nun stieg die Zahl auf die ursprüngliche Höhe. Bei Reizung des peripheren Vagusendes mittelst des elektrischen Stromes stand das Herz. Ein Herabgehen der Pulsfrequenz wurde nicht mehr beobachtet. Das Tier ging bald unter den gewöhnlichen Erscheinungen zu Grunde. Ein Kontrolversuch hatte denselben Verlauf. Daraus ist auf eine Reizung des Vaguscentrums mit Sicherheit zu schliessen. Dass aber auch andre das Herz regulierende Apparate angegriffen werden, zeigen folgende Versuche: Es wurde nach Freilegung der Vagi eine Injektion von 0,005 Convallamarin gemacht. Innerhalb einer Stunde fiel die Pulsfrequenz von 128 auf 106. Dann wurden die Vagi durchschnitten. Der Puls ging jetzt auf die ursprüngliche Höhe, sank aber später wieder bis auf 100, dann starb das Tier. Einem andern Tier wurden zuerst beide Vagi durchschnitten, dann 0,005 injiziert. Die Frequenz änderte sich innerhalb der nächsten $1^1/_2$ Stunden nicht. Dann sank der Puls von 150 allmählich auf 90, bei welcher Zahl der

Tod eintrat. Reizung des peripheren Vagus ergab in der ersten Stunde Herzstillstand, später Verlangsamung.

Mit demselben Präparate wurde noch eine Reihe von Infusionsversuchen angestellt, die aber so differierten, dass ein klares Bild aus ihnen nicht gewonnen werden konnte.

3. Convallamarin v. Merck.

Mit diesem Präparat wurden an Kaninchen folgende Versuche angestellt. Als tötliche Dosis wurde 0,004 g festgestellt. Nach einer Injektion von 0,005 pro 1 kg Tier trat rasch eine beträchtliche Herabsetzung ein; nach einer neuen ebenso grossen Gabe konnte ein weiteres Heruntergehen des Pulses beobachtet werden, dann wurden die Herzcontractionen schwächer, schliesslich trat Herzstillstand ein, während die Respiration die Herzthätigkeit eine kurze Zeit überdauerte. Wurde auf einmal 0,01 pro 1 kg injiziert, so fand innerhalb 20 Minuten die Verlangsamung statt, dann kamen starke Schwankungen, selbst ein Heraufgehen der Frequenz, schliesslich erfolgte Herzstillstand mit den andern gewöhnlichen Erscheinungen. Also auch dieses Präparat bewirkt Verlangsamung. Um festzustellen, wodurch dieselbe hervorgerufen werde, wurden die Versuche in ähnlicher Weise, wie vorher angestellt. Es wurden bei Kaninchen beide Vagi freigelegt, eine Hahncanüle in die Vena iugularis eingebunden, dann eine Infusion von 0,0005 Convallamarin pro 1 kg Tier gemacht. Stufenweise sank die Frequenz innerhalb der

nächsten fünfzehn Minuten um $^1/_3$ der ursprünglichen Höhe. Nun wurden die Vagi durchschnitten. Sofort ging die Zahl über das Ursprüngliche hinaus. Reizung des peripheren Vagusendes mittelst des elektrischen Stromes erzeugte bei ca. 6 cm Rollenabstand Herzstillstand, bei grösserem Abstand Verlangsamung. Wurde nach einer durch Infusion von 0,0005 Convallamarin erreichten Verlangsamung Atropin injiziert, so überstieg nach zwei Minuten die Pulsfrequenz die Norm. Wenn ferner durch Atropin die Vagusendigungen gelähmt waren und es wurde nun Convallamarin gegeben, so trat keine Verlangsamung ein; nach einiger Zeit wurde die Herzenergie schwächer, dann wechselte Herzjagen mit Herzstillstand, schliesslich trat dauernder Herzstillstand, dann Krämpfe, dann der Tod ein; die Respiration hatte wiederum die Herzthätigkeit überdauert.

Diese Versuche lassen keinen Zweifel darüber obwalten, dass das Convallamarin von Merck reizend auf das Centrum in der Medulla oblongata wirkt. Die nach Ausschalten des Vaguscentrums entstehenden Schwankungen in der Frequenz deuten auf eine Einwirkung des Mittels auf die andern nervösen Apparate.

Atropin hebt die Pulsverlangsamung auf.

Während die mit dem Merck'schen Convallamarin und Atropin angestellten Versuche stets gleich verliefen, haben die mit den andern Präparaten unter Anwendung von Atropin gemachten Experimente untereinander verschiedene Resultate geliefert: Als einem Kaninchen nach einer Atropingabe Extractum Convallariae injiziert wurde und zwar 0,03 pro 1 kg sank die Puls-

frequenz von 135 auf 113 innerhalb einer Stunde. Mit dem Trommsdorf'schen Fabrikat kamen bei Atropin die wechselvollsten Bilder zu Tage, von denen ich ein ganz eigentümliches hier erwähnen will: Einem Kaninchen mit einer Pulsfrequenz von 134 werden 0,002 pro 1 kg Tier infundiert. Darauf sinkt die Frequenz auf 96. Nun werden die Vagi durchschnitten. Der Puls geht nicht in die Höhe. Jetzt wird Atropin injiziert; sofort steigt der Puls auf die ursprüngliche Zahl. Hiernach wäre eine Reizung des Vaguscentrums, dann der Vagusendigungen durch das Präparat anzunehmen.

Auch sonst muss als Vorzug des Merck'schen Präparats vor dem Trommsdorf'schen hervorgehoben werden, dass ersteres zu 0,003 per injectionem oder zu 0,0005 per infusionem gegeben, stets Puls verlangsamend gewirkt hat, während auf das Letztere bei gleichen Injektionsdosen manchmal keine Reaktion, bei gleichen Infusionsdosen nie Änderung der Pulsfrequenz erfolgte.

Cumulative Wirkung.

Was die cumulative Wirkung betrifft, so muss in Erinnerung gebracht werden, dass sämtliche Beobachter bis auf Beyer der Convallaria majalis diese Wirkung absprechen. Dagegen ist bei unseren Versuchen schon vorher erwähnt worden, dass bei einem Tiere die durch das Trommsdorf'sche Convallamarin herabgesetzte Pulsfrequenz einen Tag andauerte und am folgenden Tage durch neue Dosen weiter herab-

ging. Bei einem andern Tier, das per infusionem 0,001 desselben Präparats erhalten hatte, sank der Puls von 124 auf 100. Nachdem die Jugularis unterbunden, die Wundränder vereinigt waren, wurde das Tier befreit. Es war zuerst sehr matt, erholte sich aber bald. Am folgenden und auch am dritten Tage betrug die Frequenz 100. Erst am vierten war die ursprüngliche Zahl wieder erreicht.

Bei einem dritten Tier, dem Merck'sches Convallamarin injiziert worden war, sank die Pulszahl von 142 auf 108. Dieselbe Zahl bestand auch am folgenden Tage. Nun wurde 0,0005 pro 1 kg infundiert, eine Gabe, die sonst nicht tötlich ist. Die Frequenz sank auf 78, dann wurde die Pulsation unregelmässig und das Tier starb eine Stunde nach Eingabe des Mittels.

Da aus diesem Langanhalten der Wirkung eine cumulative Wirkung vermutet werden konnte, wurde mit dem Merck'schen Präparat folgender Versuch gemacht. Einem Kaninchen mit einer Pulsfrequenz von 126 wurde 0,003 pro 1 kg injiziert. Innerhalb einer Stunde sank die Pulsfrequenz auf 104. Das Tier wurde losgebunden. Am folgenden Tage bestand die Zahl 104. Nun wurde dieselbe Dosis gegeben. Nach $1^1/_2$ Stunden schwankte die Pulszahl zwischen 75 und 66 und die Pulsation war unregelmässig. Am dritten Tage betrug die Zahl 64. Es wurde eine gleiche Dosis gegeben. Darauf wird die Pulsation ganz unregelmässig: bald einige laute, bald einige kaum hörbare Herztöne, bald Herzstillstand. Am vierten Tage beträgt die Frequenz 110, die Herztöne sind schwach. Es wird die

gleiche Gabe injiziert. Die Zahl sinkt auf 92. Nun wird dem Tier ein Tag Ruhe gewährt. Am Tage darauf Herzfrequenz 130; die Herztöne sind schwach hörbar. Es wird wieder dieselbe Dosis injiziert. Die Pulszahl sinkt auf 104, dann treten Schwankungen ein und eine Stunde nach der Injektion stirbt das Tier. Hiernach ist wohl die cumulative Wirkung des Mittels ausser Zweifel.

Verhalten des Vagus hinsichtlich seiner Erregbarkeit.

Bei der Darstellung der Versuche wurde verschiedene Male die Reizung des Vagus durch elektrische Ströme versucht und zwar war, nachdem das Mittel eine Zeit eingewirkt hatte, der Vagus mitunter reizbar, mitunter nicht mehr erregungsfähig befunden worden. Um hierüber Klarheit zu gewinnen, wurden mehrere Extraversuche angestellt. Der Erste derselben ergab ein überaus überraschendes Resultat. Nachdem bei einem Kaninchen die Tracheotomie vorgenommen, die Vagi freigelegt, eine Hahncanüle in die Vena iugularis eingebunden war, wurde ein Infusion von 0,0005 Convallamarin von Merck gemacht. Die Pulszahl sank von 130 auf 114 innerhalb vierzig Minuten. Nun wurde eine neue Dosis von 0,00025 gegeben. Die Pulsation wurde unregelmässig, die Zahl schwankte zwischen 138 und 168; dann wurden die Vagi durchschnitten. Bei Reizung des peripheren Vagusendes, welche zehn Minuten nach der Infusion vorgenommen wurde, konnte

Verlangsamung, aber nicht Herzstillstand, selbst nicht durch die stärksten Ströme erzeugt werden. Nach abermals fünf Minuten trat bei einem Strome mit 10 cm Rollenabstand Herzstillstand ein. Nun wurde eine neue Dosis gegeben. Darauf findet bei Vagusreizung keine Veränderung statt; aber nach Verlauf einer Stunde tritt bei 7 cm Rollabstand Herzstillstand ein. Jetzt wird eine gleiche Dosis infundiert. Wiederum ist unmittelbar nach der Eingabe die Reizung erfolglos; nach dreissig Minuten dagegen wird wieder Herzstillstand erzielt. Und in derselben Weise wird das Experiment noch einmal wiederholt; dann stirbt das Tier. Es handelte sich nun darum, die Bedingungen herauszufinden, unter welchen das so merkwürdige Resultat erzielt werden konnte, dass gleich nach der Infusion der Vagus unerregbar ist, später wieder reizbar wird. Aber Keiner von verschiedenen Versuchen, die in gleicher Weise angestellt waren, hat ein so prägnantes Bild wieder geliefert. Nur das wurde beobachtet, dass, je mehr Convallamarin gegeben wurde, um so mehr die Reizungsfähigkeit des Nerven litt. Wir haben es also hier nicht mit einer wahren Lähmung der Vagusendigungen zu thun, sondern mit einem schnell vorübergehenden Verlust der Erregbarkeit und dieses dürfte wohl die differierenden Beobachtungen hinsichtlich der Erregbarkeit des Vagus erklären.

Verhalten des Blutdrucks.

Versuche über die Einwirkung der Convallaria majalis auf den Blutdruck haben ergeben: Sowohl durch das Convallamarin von Merck als das von Trommsdorf als das von Gehe und Co. wird gleich nach der Infusion eine geringe Steigerung bemerkbar, dann ein starkes Sinken; nach einer neuen Infusion wiederum Steigerung und darauf starkes Sinken bis auf 0. Einige Beispiele mögen das erläutern:

1) Versuch mit Convallamarin von Merck.

Uhr	Puls ½ M.	Blutdruck	Bemerkungen
0.	126	82	
0.1.			Infusion von 0,0005 Convall. pro 1 kg
0.1,30			Infusion beendigt
0.2.	102	104	
0.2,30		106	
0.3	102	100	
0.4		90	
0.5	124	86	Pulsation etwas unregelmässig
0.6	110	84	
0.7		86	
0.8		82	
0.9			Infusion; dieselbe Dosis
0.9,30			Infusion beendigt
0.10		94	
0.10,30		92	
0.11	104	90	
0.12		86	
0.13		76	
0.14		72	
0.15		70	
0.25	98		Infusion; dieselbe Dosis
0.26			Infusion beendigt
0.27	116	82	Pulsation unregelmässig
0.28		74	
0.29			Gerinnsel; bald darauf Tod.

2) Versuch mit Convallamarin von Trommsdorf.

Uhr	Puls ½ M.	Blut-druck	Bemerkungen
0.	104	84	
0.1			Infusion von 0,001 Convallamarin pro 1 kg
0.1,30	94		Infusion beendigt
0.2		88	
0.3		92	
0.4		80	
0.5	94	78	
0.6		70	
0.8		60	
0.10	94	70	
0.12		74	
0.14		70	
0.15	88	66	
0.17		70	
0.20		70	
0.22	100	66	
0.23			Gerinnsel
0.35			Gerinnsel beseitigt
0.37	82	70	
0.39			Infusion; dieselbe Dosis
0.40	100	82	Pulsation etwas unregelmässig
0.41		76	
0.42		70	
0.45			Infusion; dieselbe Dosis
0.46		60	
0.47	130	50	Pulsation sehr unregelmässig; gleich darauf Herzstillstand.

3) Versuch mit Convallamarin von Gehe u. Co.

Uhr	Puls ½ M.	Blut-druck	Bemerkungen
0.	150	116	
0.1			Infusion v. 0,001 Convallamarin pro 1 kg
0.2		124	Infusion beendigt
0.3	145	116	
0.4		110	
0.6		110	
0.8		110	

Uhr	Puls $^1/_2$ M.	Blut-druck	Bemerkungen
0.9	145	114	
0.12	135	110	
0.15		110	
0.20		110	
0.21			Infusion 0,0005 pro 1 kg
0.22		114	
0.23		116	
0.24		110	
0.25			Gerinnsel
0.50	150	100	Gerinnsel beseitigt
0.51		90	
0.52		84	Infusion von 0,0005
0.53		96	
0.55		94	
0.57		92	Gerinnsel; kurz darauf Tod.

Nur einmal wurde nach einer Infusion mit dem Convallamarin von Merck eine Blutdrucksteigerung beobachtet:

Uhr	Puls $^1/_2$ M.	Blut-druck	Bemerkungen
0.	120	80	
0.1			Infusion von 0,0005 Convallamarin von Merck pro 1 kg
0.2		90	
0.3		100	Pulsation ganz unregelmässig
0.4		104	
0.5		96	
0.6		104	
0.8		114	
0.9		112	
0.10		126	
0.11		130	
0.12		134	
0.13		142	
0.14		140	
0.16		140	
0.17			Gerinnsel; bald darauf Tod.

Beobachtungen am Menschen.

Am Menschen wurden nur wenige Beobachtungen festgestellt, aus welchen hervorging, dass verschiedene Individuen durch verschiedene Präparate nicht in gleicher Weise beeinflusst werden. Durch 20 Tropfen des Extr. fluid. von Parke, Davis u. Co. wurde die Pulsfrequenz nicht beeinflusst, die sphygmographische Curve mit dem Marey'schen Apparat aufgenommen, zeigte dagegen folgende Veränderung: der ansteigende Schenkel wurde höher, steiler, die Descensionslinie fällt in ihrem ersten Teile steiler und unter spitzem Winkel zur Ascensionslinie, in ihrem zweiten Teile wird sie fast parallel der Abscissenaxe, die Rückstosselevation ist stark ausgeprägt.

In einem zweiten Versuche wurde durch 0,005 Convallamarin von Merck die Pulsfrequenz von 80 auf 88 erhöht, der Puls klein, fadenförmig, kaum zu fühlen.

Schlussfolgerungen.

1. Die Convallaria majalis ist ein intensives Herzgift.
2. Die verschiedenen Präparate wirken verschieden.
3. Das einzelne Präparat wirkt verschieden, je nach der Dosis.
4. Die Wirkung auf den Blutdruck ist nicht constant.
5. Beim Menschen beeinflussen verschiedene Präparate die Pulszahl und das Aussehen der Pulswelle in ungleicher Weise.

6. Solange nicht ein Präparat hergestellt ist, das stets in gleicher Weise wirkt, ist von einem Ersatz der Digitalis durch die Convallaria majalis abzusehen.

7. Bei Eingabe des Mittels muss die grösste Vorsicht beobachtet werden, wenn man nicht weiss, wie das betreffende Individuum auf das Präparat reagiert.

Es wird demnach Sache weiterer chemischer Forschung sein, den in der Convallaria majalis enthaltenen wirksamen Bestandteil von den andern die unangenehmen Nebenwirkungen erzeugenden Bestandteilen zu isolieren. Ist dieses erreicht, so werden neue physiologische Versuche jedenfalls gleichmässigere und bessere Resultate ergeben, als die, welche bisher erzielt worden sind. —

Zum Schluss erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. O. Liebreich für die Anregung zu dieser Arbeit, Herrn Dr. A. Langgaard für die überaus freundliche Unterstützung und Unterweisung bei der Arbeit meinen besten Dank auszusprechen.

THESEN.

I.

Mit der Steigerung des Blutdrucks geht nicht immer verstärkte Diurese einher.

II.

Bei Magenerweiterung ist die Anwendung von Magenausspülungen ein wichtiges therapeutisches Mittel.

III.

Lösungen von Convallamarin dürfen nicht längere Zeit vor der Benutzung hergestellt sein, sondern müssen täglich frisch bereitet werden.

VITA.

Verfasser dieser Arbeit, jüdischer Religion, wurde am 1. August 1860 zu Marienwerder geboren. Er besuchte vom Jahre 1869 bis 1875 das dortige Gymnasium, vom Jahre 1875 bis Michaelis 1880 das hiesige Königliche Wilhelmsgymnasium, woselbst er das Abiturientenexamen bestand. Michaelis dieses Jahres bei der medicinischen Facultät der Friedrichs-Wilhelms-Universität zu Berlin inscribiert, absolvierte er hier seine ganze Studienzeit bis auf das Sommersemester 1883, das er in Strassburg zubrachte. Den 15. Juli 1882 bestand er das Tentamen physicum, Anfang Juli 1884 das Tentamen medicum und Examen rigorosum, im Laufe des letzten Winters das Staatsexamen.

Während seiner Studienzeit besuchte Verfasser die Vorlesungen, Kurse und Kliniken folgender Herren: von Bergmann, du Bois-Reymond, von Frerichs, Fräntzel, Freund, Fritsch, Gusserow, Hartmann, von Helmholtz, Hirschberg, Hofmann, Leyden, Liebreich, Lücke, Mendel, Perl, von Recklinghausen, Reichert, Schmiedeberg, Schweigger, Virchow, J. Wolff. Allen diesen Herren, seinen verehrten Lehrern spricht Verfasser hiermit seinen aufrichtigen Dank aus.